

# Epidural anaesthesia during labour

Citation for published version (APA):

de Boer, R. (1984). *Epidural anaesthesia during labour*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19840831rb>

**Document status and date:**

Published: 01/01/1984

**DOI:**

[10.26481/dis.19840831rb](https://doi.org/10.26481/dis.19840831rb)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Samenvattende bespreking

In deze studie wordt de invloed van epidurale anaesthesie onderzocht op de volgende fysiologische parameters:

1. De foetale hartfrequentie en de variabiliteit in het foetale hartritme.
2. De weenactiviteit.
3. Het zuur-base evenwicht van de barende en haar foetus.
4. De bloeddruk van de barende.
5. De hartfrequentie van de barende.

In hoofdstuk 1 wordt ingegaan op enkele algemene aspecten van pijnbestrijding tijdens de baring en op de voorwaarden waaraan de ideale vorm van pijnbestrijding zou moeten voldoen. Tevens wordt een kort overzicht gegeven van de verschillende vormen van pijnbestrijding, die toegepast kunnen worden tijdens de baring. Epidurale en subarachnoïdale anaesthesie zijn de enige twee vormen van regionale anaesthesie, die zowel de pijn tijdens de ontsluitingsperiode als tijdens de uitdrijvingsperiode kunnen wegnemen.

In hoofdstuk 2 wordt ingegaan op de oorzaak van de baringspijn. Tijdens de ontsluitingsperiode wordt de pijn hoofdzakelijk veroorzaakt door het ontsluiten van de baarmoederhals. De pijn tijdens het uitdrijvingstijdperk ontstaat echter door rekking van de weefsels van vagina, vulva en perineum. De pijnprikkels die ontstaan tijdens de ontsluitingsperiode bereiken het centrale zenuwstelsel op het niveau van het 10<sup>e</sup> thoracale tot en met het 1<sup>e</sup> lumbale ruggemergsegment. De pijn, die echter tijdens het uitdrijvingstijdperk ontstaat wordt voortgeleid naar het 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> en 4<sup>e</sup> sacrale ruggemergsegment.

In hoofdstuk 3 wordt de anatomie van de epidurale ruimte beschreven. De grootte van de epidurale ruimte wisselt op de verschillende ruggemergsniveaus. De doorsnede van het postero-laterale compartiment van de epidurale ruimte is het grootst op lumbaal niveau (4-6 mm). De kans om de dura mater te perforeren tijdens de punctie van de epidurale ruimte is dus op lumbaal niveau het kleinst. Voor obstetrische epidurale anaesthesie wordt meestal de tweede of derde lumbale intervertebrale ruimte benut, op dat niveau is directe mechanische beschadiging van het ruggemerg uitgesloten. Het myelum reikt meestal niet verder dan de eerste lumbale wervel. Bij flexie van de wervelkolom neemt de ruimte tussen de doornuitsteeksels toe, hetgeen punctie van de epidurale ruimte eenvoudiger maakt. Tevens zal de durazak zich ventraalwaarts verplaatsen tijdens flexie, waardoor de diameter van het achterste compartiment van de epidurale ruimte toeneemt, en de kans op perforatie van de dura mater afneemt.

In hoofdstuk 4 wordt de punctie techniek van de epidurale ruimte besproken. In deze studie is er gebruik gemaakt van de 'loss of resistance' methode. Bij de plaatsbepaling

van de epidurale ruimte, met deze methode, is het stugge ligamentum flavum van cruciaal belang. De derde lumbale intervertebrale ruimte wordt steeds als punctieplaats benut en de epidurale catheter wordt 3 cm craniaalwaarts in de epidurale ruimte opgevoerd. Ter preventie van intraveneuze of intrathecale toediening van het locale anaestheticum dient er altijd een aspiratietest door de epidurale catheter te worden verricht. Teneinde een intravasculaire of intrathecale toediening van het locale anaestheticum vroegtijdig te herkennen dient er altijd eerst een testdosis toegediend te worden, ook voorafgaande aan elke herhalingsinjectie.

In hoofdstuk 5 wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste literatuurgegevens. Achtereenvolgens worden besproken:

1. De invloed van epidurale anaesthesie op de weenactiviteit.
  2. De invloed van epidurale anaesthesie op het foetale hartfrequentie patroon.
  3. De invloed van epidurale anaesthesie op het zuur-base evenwicht van moeder en foetus.
  4. Farmacologische aspecten van de locale anaesthetica.
- ad. 1 De resultaten van de verschillende onderzoekers met betrekking tot de invloed van epidurale anaesthesie op de uterusactiviteit zijn verschillend. Sommige auteurs vinden een tijdelijke afname van de uterus activiteit na toediening van epidurale anaesthesie, anderen nemen geen verandering waar. Bij het bestuderen van de literatuurgegevens zijn er een aantal factoren aanwijsbaar, die bovenstaande discrepantie mogelijk ten dele kunnen verklaren. Deze factoren zijn:
- a. *Het optreden van hypotensie*  
Hypotensie kan een afname van de weeënactiviteit veroorzaken. Hypotensie tijdens epidurale anaesthesie kan geheel of gedeeltelijk worden voorkomen door een intraveneuze infusie toe te dienen alvorens over te gaan tot epidurale anaesthesie. Voorts dient rugligging van de barende vermeden te worden, omdat dit de frequentie en de ernst van de hypotensie doet toenemen. In niet alle studies zijn deze voorzorgsmaatregelen getroffen.
  - b. *Het toevoegen van adrenaline aan het locale anaestheticum*  
In een aantal studies is er adrenaline aan het locale anaestheticum toegevoegd. Op grond van de literatuurgegevens lijkt het gerechtvaardigd te veronderstellen dat adrenaline toegevoegd aan het locale anaestheticum in een concentratie van 5  $\mu\text{g/ml}$ , een remmende invloed heeft op de uterus activiteit. Of het verloop van de baring hierdoor ook op significante wijze wordt beïnvloed blijft onduidelijk.
  - c. *De aard en de dosering van het locale anaestheticum*  
In de diverse studies verschilt de aard en de dosering van het locale anaestheticum. Dit kan mogelijk voor een deel de discrepantie in resultaten verklaren.

Er zijn een aantal dierexperimentele en 'in vitro' studies die doen vermoeden dat locale anaesthetica een stimulerend effect hebben op het myometrium. Tijdens epidurale anaesthesie kan dit effect doorgaans bij de mens niet worden aangetoond. Er zijn tevens dierexperimentele en 'in vitro' studies die de veronderstelling wettigen dat locale anaesthetica een vasoconstrictie kunnen veroorzaken in het vaatbed van de uterus, en mogelijk langs deze weg invloed zouden kunnen uitoefenen op de uterus activiteit. De plasmaconcentraties van het locale anaestheticum, die tijdens epidurale anaesthesie worden bereikt, zijn waarschijnlijk onvoldoende hoog om dit vasoconstrictie effect te veroorzaken.

*d. Het niveau van de epidurale anaesthesie*

In sommige studies wordt er gebruik gemaakt van een zogenaamde 'segmentale' epidurale anaesthesie (alleen blokkade van het 10<sup>e</sup>, 11<sup>e</sup> en 12<sup>e</sup> thoracale ruggemergsegment), in andere studies is het aantal geblokkeerde ruggemergsegmenten veel groter. De effecten van epidurale anaesthesie in de laatste situatie zijn uiteraard veel groter. Het is niet bekend of epidurale blokkade van de sympathische innervatie van de uterus (5<sup>e</sup> thoracale tot en met 2<sup>e</sup> lumbale ruggemergsegment) invloed heeft op de uterus activiteit. Sommige auteurs zijn van mening dat blokkade van deze bovengenoemde ruggemergsegmenten vroeg in de ontsluitingsperiode een remmende invloed kan hebben op de uterusactiviteit.

*e. Andere medicatie*

In vele studies hebben de barenden analgetica en/of sedativa toegediend gekregen, voordat werd overgegaan tot epidurale anaesthesie. In andere studies kreeg de patiëntenpopulatie die als controle groep diende, sedativa, analgetica of lachgas-zuurstof toegediend. Dit betekent een introductie van één of meerdere variabelen, die potentieel invloed kunnen hebben op de weenactiviteit, hetgeen de interpretatie van de resultaten niet eenvoudig maakt. Voorts is er in vele studies primair of secundair gebruik gemaakt van oxytocine, hetgeen de interpretatie van de resultaten en de onderlinge vergelijking van de verschillende studies vrijwel onmogelijk maakt.

- ad. 2 De literatuurgegevens betreffende de invloed van epidurale anaesthesie op het foetale hartfrequentie patroon zijn tegenstrijdig. In een aantal studies wordt bij een deel van de patiënten een afname van de foetale hartritme variabiliteit waargenomen. Ten aanzien van eventuele veranderingen in de foetale basis hartfrequentie kan geen duidelijke uitspraak worden gedaan op basis van de literatuurgegevens. Epidurale anaesthesie kan het foetale hartfrequentie patroon beïnvloeden via een afname van de utero-placentaire doorbloeding en via een direct farmacologisch effect van het locale anaestheticum op het foetale hart en het foetale centrale zenuwstelsel. Gebaseerd op theoretische overwegingen en

literatuurgegevens zijn er een viertal potentiële mogelijkheden, waardoor epidurale anaesthesie een verandering van de utero-placentaire doorbloeding kan veroorzaken.

*a. Het ontstaan van hypotensie bij de barende tijdens epidurale anaesthesie*

Indien het ontstaan van hypotensie zoveel mogelijk wordt voorkomen, door intraveneuze vulling van het vaatstelsel en zijligging van de barende, treden er in aansluiting op de epidurale anaesthesie vrijwel geen pathologische hartfrequentie patronen op.

*b. Het ontstaan van een te sterke uterusactiviteit tijdens epidurale anaesthesie*

Uit diereperimenteel onderzoek en uit 'in vitro' studies blijkt dat locale anaesthetica, contracties van het myometrium kunnen veroorzaken. Tijdens epidurale anaesthesie ontstaan er echter haemodynamische, humorale en neurogene veranderingen, die elk hun (soms tegengestelde) invloed kunnen doen gelden op de uterusactiviteit. Het directe farmacologische effect van locale anaesthetica op het myometrium is derhalve in klinische studies, waarbij epidurale anaesthesie wordt toegediend, niet geïsoleerd te quantificeren. Mogelijk zijn barenden, waarbij epidurale anaesthesie wordt toegepast, gevoeliger voor oxytocine.

*c. Het potentiële vasoconstrictie effect van het locale anaestheticum op het vaatbed van de uterus*

Het lijkt gerechtvaardigd te veronderstellen dat locale anaesthetica een vasoconstrictie kunnen veroorzaken in het vaatbed van de uterus. Dit effect treedt waarschijnlijk pas op bij plasma concentraties, die doorgaans niet bij epidurale anaesthesie worden bereikt.

*d. Het potentiële vasoconstrictie effect van adrenaline (toegevoegd aan het locale anaestheticum) op het vaatbed van de uterus*

Bij het bestuderen van het effect van epidurale anaesthesie op de utero-placentaire circulatie, spelen in dit kader twee mechanismen een rol. In de eerste plaats de bereikte concentratie van catecholaminen in de circulatie tengevolge van de toevoeging van adrenaline aan het locale anaestheticum, en ten tweede de invloed van pijn, angst en spanning van de barende op de spontaan aanwezige concentratie van catecholaminen in de circulatie. Waarschijnlijk bereiken adrenaline concentraties (t.g.v. resorptie uit de epidurale ruimte) tijdens epidurale anaesthesie niet dat kritische niveau dat nodig is om de utero-placentaire circulatie te doen afnemen. Voorst is het niet uitgesloten, dat pijn en stress tijdens een baring catecholamine concentraties kunnen veroorzaken, die een zodanige hoogte bereiken, dat de intervulleuze doorbloeding wel afneemt. Deze bovengenoemde factoren (pijn, stress) zijn niet of in veel mindere mate aanwezig tijdens epidurale anaesthesie, zodat de endogene catecholamine productie lager zal zijn dan van barenden die geen pijnbe-

strijding krijgen. Het is mogelijk dat sympathische denervatie van de uterus door middel van epidurale anaesthesie de bloeddorstroming van de uterus gedeeltelijk beschermt tegen vasoconstrictie. Het uitschakelen van een deel van het sympathische zenuwstelsel, waardoor bovengenoemd gunstig effect veroorzaakt wordt, heeft ook repercussies op de tractus circulatorius van de barende, in die zin, dat er een predispositie bestaat voor het ontstaan van hypotensie en diensengevolge voor een afname van de utero-placentaire doorbloeding. Voorts zal sympathische denervatie van de uterus door middel van epidurale anaesthesie geen beschermend effect bieden ten aanzien van het potentiële vasoconstrictie effect van het locale anaestheticum. Dit effect komt niet via de innervatie van de uterus tot stand, maar is het gevolg van een direct farmacologische werking van het locale anaestheticum op de vaatwand. Het netto resultaat van de invloed van epidurale anaesthesie op de utero-placentaire doorbloeding zal afhangen van de balans tussen de gunstige en ongunstige effecten van epidurale anaesthesie op de utero-placentaire doorbloeding.

Het foetale hartfrequentie patroon kan ook beïnvloed worden door een directe farmacologische invloed van het locale anaestheticum op het foetale hart en het foetale centrale zenuwstelsel. Het lijkt gerechtvaardigd te veronderstellen dat locale anaesthetica in niet toxische doseringen bij de volwassene een toename veroorzaken van de bloeddruk, t.g.v. een toename van zowel de perifere vaatweerstand als het hartminuutvolume. In toxische doseringen treedt er een bloeddrukdaling en een bradycardie op. Het lijkt zeer waarschijnlijk dat locale anaesthetica eenzelfde effect op het foetale hart-vaatstelsel kunnen hebben. De plasma concentratie van het locale anaestheticum waarbij negatieve effecten optreden in het foetale cardio-vasculaire systeem is niet bekend. De beïnvloeding van het foetale hartfrequentie patroon door het locale anaestheticum behoeft echter niet altijd te berusten op een direct effect op het foetale cardio-vasculaire systeem, maar kan ook veroorzaakt worden door de invloed van het locale anaestheticum op de utero-placentaire doorbloeding of op het foetale centrale zenuwstelsel.

- ad. 3 De literatuurgegevens overziende lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat epidurale anaesthesie een verschuiving van het zuur-base evenwicht van de barende in de richting van een metabole acidose geheel of gedeeltelijk voorkomt. In relatie tot epidurale anaesthesie wordt in de literatuur melding gemaakt van de volgende drie factoren die invloed zouden kunnen hebben op het zuur-base evenwicht van de barende:

*a. Hyperventilatie van de barende*

Als de baring pijnloos verloopt, t.g.v. epidurale anaesthesie zal de door pijn geïnduceerde hyperventilatie afnemen en de invloed van hyperventilatie op het zuur-base evenwicht zal diensengevolge minder worden.

*b. Spierarbeid van de barende*

Tijdens epidurale anaesthesie zal de 'motorische onrust' van de barende afnemen. Voorts is tijdens epidurale anaesthesie de persreflex geheel of gedeeltelijk afwezig, zodat de barende doorgaans minder goed perst tijdens het uitdrijvingstijdperk. Bovengenoemde twee factoren hebben tot gevolg dat er tijdens epidurale anaesthesie minder spierarbeid wordt verricht, waardoor de verschuiving van het zuur-base evenwicht in de richting van een metabole acidose geheel of gedeeltelijk achterwege blijft.

*c. Catecholamine concentratie in het bloed van de barende*

Zowel uit dierexperimentele studies als uit onderzoek bij de mens blijkt dat toediening van adrenaline, de lactaat concentratie in het bloed doet toenemen. De literatuurgegevens overziende lijkt het aannemelijk, dat de stress en pijn die bij een aantal barenden aanwezig is, een stijging van de catecholamine concentratie veroorzaakt. Deze stijging treedt waarschijnlijk niet of in veel mindere mate op tijdens epidurale anaesthesie.

De interpretatie van de literatuurgegevens betreffende de invloed van epidurale anaesthesie op het foetale zuur-base evenwicht is moeilijk, omdat in de meeste studies de barenden die als controle groep dienden, andere vormen van pijnbestrijding kregen tijdens de baring. Het lijkt echter waarschijnlijk, dat tijdens epidurale anaesthesie de foetus 'beschermd' wordt tegen een metabole acidose, omdat de moeder minder neigt tot metabole acidose. Indien de uteroplacentaire bloeddorstroming afneemt tijdens epidurale anaesthesie (b.v. ten gevolge van hypotensie, of een hoge concentratie van het locale anaestheticum in het bloed, waardoor er een vasoconstrictie ontstaat in het vaatbed van de uterus) kan er uiteraard wel een foetale hypoxie ontstaan. Een hoge concentratie van het locale anaestheticum (b.v. tengevolge van een injectie van het locale anaestheticum in een van de veneuze vaten in de epidurale ruimte) kan tevens een daling van de 'cardiac output' van het foetale hart tot gevolg hebben waardoor de oxygenatie van de foetus eveneens in gevaar komt.

- ad. 4 Het thans meest gebruikte locale anaestheticum voor epidurale anaesthesie in de verloskunde is bupivacaine. Het molecuulgewicht van dit langwerkende locale anaestheticum bedraagt 324 en de dissociatie constante ( $pK_a$ ) is 8,05. De meeste auteurs zijn van mening dat bij gebruik van bupivacaine lage bloedconcentraties bij moeder en foetus aanwezig zijn.

Of toevoeging van adrenaline aan het locale anaestheticum invloed heeft op de bereikte bloedconcentratie van het locale anaestheticum, wordt uit de literatuurgegevens niet duidelijk. De resultaten van de verschillende onderzoekers zijn op dit punt tegenstrijdig. Het lijkt wel waarschijnlijk dat toevoeging van adrenaline de intensiteit en de kwaliteit van de epidurale anaesthesie doet toenemen.

Locale anaesthetica worden uit de epidurale ruimte geresorbeerd en kunnen via de circulatie andere organen bereiken en beïnvloeden. Locale anaesthetica hebben

uit hoofde van hun functie een effect op membranen die zorg dragen voor electro-chemische prikkelgeleiding. Derhalve zijn het hart en het centrale zenuwstelsel organen wier functie gestoord kan raken door locale anaesthetica. De plasma bupivacaine concentratie waarboven toxische reacties optreden is nooit met zekerheid vastgesteld. Waarschijnlijk ligt deze concentratie tussen 1,6 en 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

In hoofdstuk 6 wordt ingegaan op de belangrijkste bijwerkingen en complicaties die epidurale anaesthesie kan hebben ten aanzien van de moeder. Een van de meest voorkomende bijwerkingen is een bloeddrukdaling van de barende. Epidurale anaesthesie kan het hart-vaatstelsel van de moeder voornamelijk langs de volgende drie wegen beïnvloeden:

a. *Blokkade van een deel van het sympathische zenuwstelsel*

Dit veroorzaakt een afname van de perifere vaatweerstand, en een afname van de venous return naar het hart. Dit kan aanleiding geven tot een daling van de bloeddruk.

b. *De invloed van het locale anaestheticum op de tractus circulatorius*

In niet toxische doseringen veroorzaken locale anaesthetica een geringe toename van de hartfrequentie, de 'cardiac output' en de perifere vaatweerstand. Het gevolg hiervan is dat de bloeddruk gelijk blijft of iets stijgt. Bij toxische doseringen zal de contractiekracht van het hart afnemen en de bloeddruk dalen. Het effect van locale anaesthetica op de vaatwand is bifasisch. Bij lage, niet toxische concentraties ontstaat er een vasoconstrictie en een toename van de perifere vaatweerstand. Bij toxische concentraties ontstaat er een perifere vasodilatatie en een afname van de perifere vaatweerstand.

c. *De invloed van het toegevoegde adrenaline op de tractus circulatorius*

De kans op bloeddrukdaling en de ernst daarvan neemt toe als er adrenaline aan het locale anaestheticum is toegevoegd. Dit effect kan veroorzaakt worden door het beta-sympathico-mimetisch effect dat een lage concentratie adrenaline in de algemene circulatie veroorzaakt. Het is echter ook mogelijk dat t.g.v. het toegevoegde adrenaline de kwaliteit en de intensiteit van de epidurale anaesthesie toeneemt, waardoor ook de sympathicus blokkade in intensiteit toeneemt. Derhalve zal ook de mate van perifere vasodilatatie toenemen.

Het percentage dura perforaties is sterk afhankelijk van de ervaring van de 'epiduralist'. Indien de frequentie van dura perforaties de één procent overschrijdt, verdient dit bezinning op de techniek van de epidurale punctie, alsmede op het gebruikte materiaal. Hoofdpijn is het meest voorkomende symptoom na een dura perforatie. Indien de dura perforatie niet herkend wordt en de dosis van het locale anaestheticum (bedoeld voor de epidurale ruimte) subarachnoïdaal wordt toegediend kan dit aanleiding geven tot één van de ernstigste complicaties die de epidurale anaesthesie kent, het zogenaamde 'total spinal block'.



In de epidurale ruimte bevindt zich de uitgebreide plexus venosus vertebralis interna. Het aanprikken van een vene van deze plexus is dan ook geen zeldzaamheid. Er dient altijd een aspiratie test door de catheter verricht te worden, teneinde intravasculaire toediening van het locale anaestheticum te voorkomen. Intravasculaire toediening van het locale anaestheticum kan tot toxische verschijnselen leiden van het centrale zenuwstelsel en de tractus circulatorius.

Neurologische complicaties t.g.v. epidurale anaesthesie zijn uitermate zeldzaam. Het 'anterior spinal artery syndroom' als gevolg van epidurale anaesthesie is voor zover bekend nog niet beschreven bij een obstetrische patiënte.

In hoofdstuk 7 wordt de opzet van het eigen onderzoek beschreven. Omdat de indeling van de barenden in de controle groep en in de epidurale groep niet aselekt geschiedde, bestaat de mogelijkheid dat de groepen niet goed vergelijkbaar zijn. Ten aanzien van een aantal algemene gegevens worden de controle groep en de epidurale groep met elkaar vergeleken. Het blijkt dat in de controle groep bij 18 barenden de vliezen artificieel gebroken zijn, terwijl dit in de epidurale groep 10 maal het geval is geweest. Dit verschil is juist significant. Voorts blijkt er een significant verschil te bestaan tussen beide groepen wat betreft de tijd die verstrijkt tussen het breken van de vliezen en het begin van het onderzoek. Voor de controle groep bedraagt dit tijdsinterval 96 minuten en voor de epidurale groep 250 minuten. Hieruit mag waarschijnlijk worden geconcludeerd dat barenden waarbij de vliezen vroeg in de ontsluitingsperiode al dan niet artificieel zijn gebroken een voorkeur hebben uitgesproken voor indeling in de epidurale groep. Overigens worden er geen significante verschillen tussen beide groepen gevonden. Bij de barenden uit de epidurale groep wordt de pijn bestreden met een lumbale epidurale anaesthesie. Bij de eerste injectie van het locale anaestheticum in de epidurale ruimte wordt 10 ml Marcaine 0,25% toegediend, waaraan adrenaline is toegevoegd in de concentratie van 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Vervolgens wordt elke twee uur een herhalingsinjectie van 8 ml toegediend.

In deze studie wordt de invloed van epidurale anaesthesie bestudeerd op:

1. Enkele parameters van het foetale hartfrequentie patroon
  - a. foetale basis hartfrequentie (RR interval lengte)
  - b. langzame variaties in het foetale hartritme (LTI index)
  - c. snelle variaties in het foetale hartritme (ID index)
2. Enkele parameters van de weenactiviteit
  - a. de amplitudo
  - b. de weenfrequentie
  - c. het actief drukoppervlak
3. Het zuur-base evenwicht van de barende en haar foetus
4. De bloeddruk van de barende
5. De hartfrequentie van de barende (RR interval lengte)

De invloed van epidurale anaesthesie op bovengenoemde parameters wordt op twee manieren onderzocht:

1. Binnen de epidurale groep wordt een periode voor toediening van epidurale anaesthesie, vergeleken met een periode na toediening van epidurale anaesthesie.
2. Tijdens bepaalde perioden van de baring wordt de epidurale groep vergeleken met de controle groep.

Voorts wordt bij vijftien barenden uit de epidurale groep op gezette tijdstippen de bupivacaine concentratie in veneus plasma bepaald. Ook wordt direct na de geboorte navelstrengbloed afgenomen voor de bepaling van de bupivacaine concentratie.

In hoofdstuk 8 wordt de invloed van epidurale anaesthesie op de foetale hartritme parameters bestudeerd.

Het blijkt dat er bij de start van het onderzoek (nog voordat epidurale anaesthesie wordt gerealiseerd) geen significante verschillen bestaan tussen beide groepen ten aanzien van de hartritme parameters.

Als de uitgangsperiode (15 minuten voor toediening van epidurale anaesthesie) wordt vergeleken met de 120 minuten durende periode na toediening van epidurale anaesthesie, dan blijken er geen significante veranderingen in de foetale hartritme parameters op te treden. Voor die patiënten, waarbij de systolische bloeddruk daalt tot onder 100 mmHg ( $n = 5$ ) treedt er echter een significante toename van de ID index op. Dit is mogelijk het gevolg van een afname van de utero-placentaire doorbloeding. In het recente verleden is er veel nadruk gelegd op de correlatie die er zou bestaan tussen een afname van de hartritme variabiliteit en foetale hypoxie. Recent onderzoek laat echter zien dat een toename van de hartritme variabiliteit één van de eerste tekenen van foetale hypoxie kan zijn.

Tijdens de laatste 90 minuten van de ontsluitingsperiode is de foetale hartfrequentie in de epidurale groep significant hoger dan in de controle groep. Gezien de literatuurgegevens zou dit het gevolg kunnen zijn van een directe farmacologische invloed van het locale anaestheticum op het foetale hart en het foetale centrale zenuwstelsel. Er wordt in deze studie echter geen significante correlatie gevonden tussen de maternale bupivacaine concentratie en de mate waarin de foetale RR interval lengte verandert. Een andere mogelijke verklaring voor de hogere hartfrequentie in de epidurale groep kan gezocht worden in de beta-sympathico-mimetische invloed van adrenaline dat aan het locale anaestheticum is toegevoegd. In hoofdstuk 5 is reeds ingegaan langs welke wegen epidurale anaesthesie de utero-placentaire doorbloeding kan beïnvloeden. De hogere foetale hartfrequentie in de epidurale groep zou ook nog veroorzaakt kunnen worden door een afname van de utero-placentaire doorbloeding. Hoewel het op basis van de eigen resultaten niet mogelijk is hierover een uitspraak te doen, lijkt het op grond van de volgende overwegingen niet aannemelijk, dat een verandering in de utero-placentaire doorbloeding verantwoordelijk is voor het verschil in foetale hartfrequentie tussen beide groepen.

- a. Er wordt geen significante correlatie gevonden tussen de bloeddruk parameters van de moeder en de foetale RR interval lengte. Het lijkt derhalve onwaarschijnlijk dat

een afname van de bloeddruk van de barende een causaal verband houdt met het verschil in foetale hartfrequentie tussen beide groepen.

- b. Een sterke uterusactiviteit kan eveneens een afname van de utero-placentaire doorbloeding veroorzaken. De tonus is in deze studie niet bestudeerd, zodat hierover geen uitspraak gedaan kan worden. In de controle groep treedt er echter een significante toename op van de amplitudo en het actief drukoppervlak (hoofdstuk 9). Deze toename blijft in de epidurale groep achterwege. Het lijkt daarom niet waarschijnlijk dat de utero-placentaire doorbloeding in nadelige zin wordt beïnvloed door de uterus activiteit.
- c. Zoals uit de literatuurgegevens blijkt kunnen locale anaesthetica in hoge doseringen een vasoconstrictie veroorzaken in het vaatbed van de uterus. Dit effect treedt waarschijnlijk op bij concentraties die doorgaans niet bij epidurale anaesthesie worden bereikt. De gemeten bupivacaine concentraties in dit onderzoek zijn laag ten opzichte van de literatuurgegevens (hoofdstuk 11), maar een geringe afname van de utero-placentaire circulatie kan uiteraard niet met zekerheid worden uitgesloten.
- d. Adrenaline dat toegevoegd is aan het locale anaestheticum zou mogelijk na resorptie uit de epidurale ruimte de utero-placentaire circulatie in nadelige zin kunnen beïnvloeden. In humane studies blijkt dit echter niet het geval te zijn.

Tijdens de laatste 90 minuten van de ontsluitingsperiode is de LTI index in de epidurale groep lager dan in de controle groep. De meeste auteurs zijn van mening, dat een afname van de foetale hartritme variabiliteit wordt veroorzaakt door een direct farmacologisch effect van het locale anaestheticum op het foetale myocard. Ook is het echter mogelijk dat het locale anaestheticum de utero-placentaire doorbloeding in negatieve zin beïnvloedt, waardoor de foetale conditie slechter wordt en de hartritme variabiliteit kan veranderen. In dit onderzoek wordt een zeer significante positieve correlatie gevonden tussen het verloop van de bupivacaine concentratie in het plasma van de moeder en de LTI index. Direct na toediening van de epidurale anaesthesie treedt er een kortdurende niet significante toename op van de LTI index. De maximale toename wordt bereikt op het tijdstip, waarop ook de bupivacaine concentratie maximaal is. Daarna nemen zowel de bupivacaine concentratie als de LTI index af. De ID index laat ook een kortdurende niet significante toename zien, na toediening van epidurale anaesthesie.

Gezien de literatuurgegevens kan een tijdelijke toename van de hartritme variabiliteit, een uiting zijn van foetale hypoxie. Het is dan ook niet uit te sluiten, dat epidurale anaesthesie de foetale conditie in geringe mate, in negatieve zin beïnvloed. In overeenstemming hiermee is, dat de foetale pH bij volledige ontsluiting van de baarmoederhals in de controle groep significant hoger is dan in de epidurale groep. Ook het foeto-maternale pH verschil is in de controle groep significant kleiner dan in de epidurale groep (hoofdstuk 10). De hartritme variabiliteit kan uiteraard ook beïnvloed worden via een direct farmacologisch effect van het locale anaestheticum op het centrale zenuwstelsel van de foetus. Met de resultaten verkregen uit eigen onderzoek is het echter niet mogelijk deze hypothese verder te onderbouwen.

Er wordt in dit onderzoek geen significante correlatie gevonden tussen de bloeddruk parameters van de barende en de LTI index.

In hoofdstuk 9 wordt de invloed van epidurale anaesthesie op de contractie parameters bestudeerd. Evenals bij de foetale hartfrequentie parameters waren er geen pre-existente verschillen tussen beide groepen aanwezig.

Als de 30 minuten durende uitgangsperiode voor toediening van epidurale anaesthesie wordt vergeleken met de 120 minuten durende observatie periode na toediening van epidurale anaesthesie blijken er geen significante verschillen te bestaan. Tijdens de eerste 30 minuten in aansluiting op de epidurale anaesthesie, treedt er echter een significante afname op van de amplitudo en een significante toename van de weënfrequentie.

Er kunnen in deze studie geen significante correlaties worden gevonden tussen de bloeddruk parameters van de moeder en de contractie parameters. Ook bij de vijf barenden bij wie een systolische bloeddrukdaling optreedt tot onder 100 mmHg, treden geen significante veranderingen op in de contractie parameters. Bij barenden met een hoog hypalgesie niveau ( $> T_7$ ) en bij barenden die één of meerdere herhalingsinjecties krijgen toegediend, treden er geen significante veranderingen op in de contractie parameters.

Gezien de literatuurgegevens en gezien de resultaten verkregen uit eigen onderzoek lijkt het waarschijnlijk dat de toevoeging van adrenaline aan 'het lokale anaestheticum' verantwoordelijk is voor het verschil in weenactiviteit tussen beide groepen. Hoewel de weenactiviteit (amplitudo, 'active pressure area') in de epidurale groep achterblijft bij die in de controle groep is het tijdsinterval tussen het begin van het onderzoek en volledige ontsluiting niet significant verschillend tussen beide groepen. De gemiddelde ontsluiting bij het begin van het onderzoek was in beide groepen vrijwel gelijk.

In hoofdstuk 10 wordt de invloed van epidurale anaesthesie op het zuur-base evenwicht van moeder en foetus bestudeerd.

Tijdens de ontsluitingsperiode treden er in de epidurale groep geen significante veranderingen op in het zuur-base evenwicht van de moeder. In de controle groep daarentegen daalt het base excess en de  $pCO_2$  significant. De daling van de  $pCO_2$  is het gevolg van hyperventilatie, die tijdens pijnlijke uterus contracties optreedt. Deze  $pCO_2$  daling treedt dan ook niet op in de epidurale groep. De pH van de barenden in de controle groep verandert niet significant tijdens de ontsluitingsperiode, dit is het gevolg van een zich ontwikkelende metabole acidose in de controle groep, zich uitend in een significante daling van het base excess. De metabole acidose kan deels compensatoir van aard zijn, maar de meeste auteurs zijn van mening dat een lactaat stijging, die tijdens de baring optreedt, de oorzaak is van de metabole acidose. Mogelijk dat de motorische onrust van de barenden (t.g.v. pijn) of de verhoogde catecholamine productie (t.g.v. pijn en stress) oorzakelijk verband houden met de daling van het base excess. Deze factoren zijn niet of in mindere mate aanwezig tijdens epidurale anaesthesie, waardoor de metabole acidose zich niet ontwikkelt. Tijdens de uitdrijvingsperiode ontstaat er in de controle groep een significante verschuiving van het zuur-base evenwicht in de richting van een metabole acidose. Er vinden daarentegen geen significante veranderingen plaats in de epidurale groep. Tengevolge van de spierarbeid, die barenden tijdens het persen verrichten zal er een lactaat stijging ontstaan en dientengevolge een metabole acidose. Bij de barenden uit de epidurale groep is de persreflex geheel of gedeeltelijk onderdrukt waardoor ze minder

goed zullen meepersen. Dit verklaart waarschijnlijk het achterwege blijven van een metabole acidose in de epidurale groep.

Hoewel de pH van de moeder bij volledige ontsluiting gelijk is in beide groepen, bestaat er een significant verschil tussen beide groepen ten aanzien van de foetale pH. De gemiddelde pH in de epidurale groep ( $7.35 \pm 0.05$ ) was significant lager dan in de controle groep ( $7.39 \pm 0.04$ ). Waarschijnlijk als afspiegeling van de veranderingen in het zuur-base evenwicht van de moeder, ontstaan er in de controle groep tijdens de uitdrijvingsperiode significante veranderingen in het foetale zuur-base evenwicht, in de richting van een metabole acidose. In de epidurale groep vinden geen significante veranderingen plaats in het foetale zuur-base evenwicht tijdens de uitdrijvingsperiode. Bij de geboorte bestaan er dan ook geen significante verschillen meer tussen beide groepen ten aanzien van het foetale zuur-base evenwicht.

In hoofdstuk 11 wordt het verloop van de bupivacaine concentratie in het veneuze plasma van de moeder ( $n = 15$ ) bestudeert. De maximale bupivacaine concentratie wordt bereikt tussen 10 en 30 minuten na toediening van de epidurale anaesthesie. De maximale bupivacaine concentratie bedraagt gemiddeld  $216 \pm 65 \mu\text{g/l}$ . Aan 6 van de 15 barenden zijn één of meerdere herhalings doseringen toegediend. De hoogst gemeten bupivacaine concentratie na een herhalingsinjectie is  $395 \mu\text{g/l}$ .

De toxische plasma concentraties voor bupivacaine zijn nooit met zekerheid vastgesteld. Gezien de literatuurgegevens ligt de toxische drempel-concentratie waarschijnlijk tussen 1600 en 4000  $\mu\text{g/l}$ .

De drempel-concentratie waarboven een afname van de utero-placentaire doorbloeding optreedt is bij de mens niet bekend. In het dierexperiment (schaap) treedt een afname van 25% op van de utero-placentaire doorbloeding, bij een arteriële bloedconcentratie van 1000  $\mu\text{g/l}$  (Greiss et al., 1976). Deze waarneming heeft uiteraard niet dezelfde geldigheid in de humane situatie. Bij paracervicale anaesthesie kunnen mogelijk hoge concentraties van het locale anaestheticum in de arteria uterina worden bereikt, die dan aanleiding kunnen geven tot een afname van de utero-placentaire doorbloeding, en dientengevolge tot bradycardie en hypoxie van de foetus. Uit de literatuurgegevens blijkt dat epidurale anaesthesie waarschijnlijk de utero-placentaire doorbloeding niet in negatieve zin beïnvloed mits hypotensie van de barendende wordt vermeden. Als de epidurale catheter echter in één van de venen van de uitgebreide plexus venosus vertebralis interna ligt, kunnen er mogelijk dermate hoge concentraties van het locale anaestheticum ontstaan, zodat de utero-placentaire doorbloeding wel wordt bedreigd.

Uit de literatuurgegevens blijkt dat de maximale foetale bupivacaine concentratie tussen 10 en 30 minuten na toediening van de epidurale anaesthesie wordt bereikt (Belfrage et al., 1975-a). Het gemiddelde quotient tussen de bupivacaine concentratie in het navelstrengplasma en het plasma van de barendende is in dit onderzoek gemiddeld  $0,30 \pm 0,06$ . Dit komt overeen met de literatuurgegevens.

In hoofdstuk 12 wordt verder ingegaan op de invloed die epidurale anaesthesie heeft op de bloeddruk en de hartfrequentie van de barendende. Het blijkt dat de systolische

bloeddruk, de diastolische bloeddruk en de 'mean arterial pressure' dalen na toediening van epidurale anaesthesie. Deze significante daling van de bloeddruk treedt op ondanks een intraveneuze infusie van 400 ml fysiologische zoutoplossing en zijligging van de barende.

Er is bij vijf barenden een systolische bloeddrukdaling opgetreden tot onder 100 mmHg. Bij één barende daalde de systolische bloeddruk tot onder 80 mmHg.

De hartfrequentie van de barende neemt significant toe na toediening van epidurale anaesthesie.

Epidurale anaesthesie kan langs de volgende wegen een invloed uitoefenen op de tractus circulatorius:

1. Sympathicus blokkade tengevolge waarvan een perifere vasodilatatie optreedt en soms een bloeddrukdaling.
2. Blokkade van de sympathische zenuwvoorziening van het hart ( $T_1$ - $T_5$ ), tengevolge waarvan de hartfrequentie en de contractiekracht afnemen. Deze vijf bovenste thoracale ruggemergegmenten worden slechts zelden geblokkeerd bij obstetrische epidurale anaesthesie.
3. Resorptie van adrenaline (toegevoegd aan het locale anaestheticum) uit de epidurale ruimte. De beta-receptor stimulatie van adrenaline kan leiden tot een toename van de 'cardiac output' en een afname van de perifere vaatweerstand.
4. Resorptie van het locale anaestheticum uit de epidurale ruimte. Bij niet toxische concentraties van het locale anaestheticum, heeft dit een geringe toename van de 'cardiac output', hartfrequentie en perifere vaatweerstand tot gevolg.
5. Blokkade van de innervatie van de bijnier ( $T_5$ - $L_2$ ) hetgeen waarschijnlijk resulteert in een afname van de catecholamine afgifte.
6. Het wegnemen van de baringspijn kan aanleiding geven tot een afname van de hartfrequentie.

De bloeddrukdaling is waarschijnlijk in hoofdzaak verantwoordelijk voor de toename van de hartfrequentie. Resorptie van het locale anaestheticum en het toegevoegde adrenaline uit de epidurale ruimte kunnen door hun farmacologische invloed op het hart eveneens bijdragen tot de toename van de hartfrequentie van de barende.



## Summarizing discussion

In this study the effect of epidural anaesthesia on the following parameters was investigated:

1. The foetal heart rate and the variability in the foetal heart rate pattern.
2. The uterine activity.
3. The maternal and foetal acid-base balance.
4. The maternal blood pressure.
5. The maternal heart rate.

Chapter 1 considers some general aspects of pain control during childbirth and the criteria to which the ideal form of pain control should adhere. Further, a brief overview is given of the various forms of pain control that can be used during childbirth. Epidural and subarachnoidal anaesthesia are the only two forms of regional anaesthesia that can remove pain during both the first stage and the second stage of labour.

Chapter 2 considers the cause of childbirth pain. During the first stage of labour the pain is mainly attributable to the dilatation of the uterine cervix, however, the pain encountered in the second stage of labour is caused by stretching of the tissues of the vagina, vulva and perineum. The pain impulses which develop during the first stage reach the central nervous system at the level of the tenth thoracic to first lumbar spinal segments. However the pain that arises during the second stage is conducted to the second, third and fourth sacral spinal segments.

In chapter 3 the anatomy of the epidural space is described. The size of the epidural space changes depending on the spinal level. The cross section of the posterolateral compartment of the epidural space is biggest at the lumbar level (4-6mm). Thus the probability of perforating the dura mater during the puncture is smallest at the lumbar level. For obstetric epidural anaesthesia the second or third intervertebral lumbar space is usually chosen. At that level direct mechanical damage to the spinal cord can be excluded. Usually the myelum does not extend any further than the first lumbar vertebra. On flexion of the spine the distance between the spinal crests increases and this makes the puncture of the epidural space simpler. Apart from that, the dural sac is displaced in a ventral direction, as a result of which the diameter of the rearmost compartment of the epidural space increases and the chance of perforation of the dura mater is reduced.

Chapter 4 describes the technique for epidural puncture. In this study the loss of resistance method was used. With this procedure, locating of the epidural space attaches crucial importance to the stiff flaval ligament. The third lumbar intervertebral space was always used for the puncture site and the epidural catheter was fed 3 cm in the cranial direction inside the epidural space.



In order to prevent intravenous or intrathecal administration of the local anaesthetic agent, an aspiration test via the epidural catheter should always be done. In order to recognize intravascular or intrathecal administration of the local anaesthetic agent a test dose should always be given, including prior to a top-up dose.

Chapter 5 presents a review of the most important literature data. The following are discussed in order:

1. *The effect of epidural anaesthesia on the uterine activity.*
2. *The effect of epidural anaesthesia on the foetal heart rate pattern.*
3. *The effect of epidural anaesthesia on the maternal and foetal acid- base balance.*
4. *Pharmacological aspects of the local anaesthetic agents.*

ad. 1

The results of the different investigators concerning the effect of epidural anaesthesia on the uterine activity vary. Some authors find that there is a temporary reduction of the uterine activity, others observe no change. On studying the literature data a number of factors can be pointed to which may partly clarify the above mentioned discrepancies. These factors are:

a. *The occurrence of maternal hypotension*

Hypotension may cause a reduction in uterine activity. Hypotension during epidural anaesthesia can be wholly or partly prevented by administering an intravenous infusion prior to administering the epidural anaesthesia. Furthermore, the women should be prevented from lying on their backs because this increases the frequency and the seriousness of the hypotension. These precautionary measures were not found in all studies.

b. *The addition of adrenaline to the local anaesthetic agent*

In a number of studies, adrenaline was added to the local anaesthetic agent. On the basis of the literature data it seems justified to suppose that adrenaline added to the local anaesthetic agent at a concentration of  $5 \mu\text{g/ml}$ , has an inhibitory effect on uterine activity. It remains unclear as to whether the course of labour is significantly affected by this.

c. *The type and the dose of the local anaesthetic*

In the various studies the type and dose of the local anaesthetic are different. This may partly explain the discrepancies in the results. There are a number of animal experiments and in vitro studies which suggest that local anaesthetics have a stimulatory effect on the myometrium. In humans this effect cannot usually be demonstrated during epidural anaesthesia. There are also animal experiments and in vitro studies that support the supposition that local anaesthetics may cause a vasoconstriction in the vascular bed of the uterus and via this route may possibly exercise an effect on the uterine activity.

The levels of local anaesthetic in the plasma that are achieved during epidural anaesthesia are probably not high enough to produce this vasoconstriction effect.

*d. The level of the epidural anaesthesia*

In some studies, use was made of a so called "segmental" epidural anaesthesia (blockade of only the 10<sup>th</sup>, 11<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> thoracic spinal segments), in other studies the number of segments blocked is much greater. The effects of epidural anaesthesia in the latter case are much greater of course. It is not known whether sympathetic blockade of the uterus (fifth thoracic to second lumbar spinal segments) by epidural anaesthesia has an effect on uterine activity.

Some authors are of the opinion that blockade of the above-mentioned spinal segments early in the first stage of labour may have an inhibitory effect on uterine activity.

*e. Other medication*

In many studies the woman had had analgesics or sedatives administered to them before they were switched over to epidural anaesthesia. In other studies the patient population who served as controls had been administered sedatives, analgesics or a mixture of nitrous oxide-oxygen. This represents the introduction of one or more variables that could have a potential effect on the uterine activity and this does not make interpretation of the results simple.

Furthermore, in many studies there was primary or secondary use of oxytocin, this more or less makes the interpretation of the results and comparison between the various studies impossible.

ad 2

The literature data referring to the effect of epidural anaesthesia on the foetal heart rate pattern are contradictory. In a number of studies some of the patients were observed to exhibit a reduction of the foetal heart rate variability.

On the basis of the literature data, no clear statement can be made about possible changes to the basal foetal heart rate. Epidural anaesthesia may effect the foetal heart rate pattern via a reduction in the uteroplacental perfusion and also via a direct pharmacological effect of the local anaesthetic agent on the foetal heart and the foetal central nervous system. Based on theoretical considerations and literature data, it would seem that there are four possible ways in which the uteroplacental perfusion could be changed by epidural anaesthesia.

*a. The development of maternal hypotension during epidural anaesthesia*

If the development of hypotension is prevented as far as is possible by intravenous filling and by having the woman on her side, practically no pathological heart rate patterns arise following administration of epidural anaesthesia.

*b. The development of overly strong uterine activity during epidural anaesthesia*

It appears from animal experiments and from in vitro studies that local anaesthetic

agents can cause contractions of the myometrium. During epidural anaesthesia, however, haemodynamic, humoral and neurogenic changes arise and each of these can exercise its (sometimes antagonistic) effect on the uterine activity.

For this reason, the direct pharmacological effect of local anaesthetics on the myometrium in studies where epidural anaesthesia is given cannot be quantified separately. Moreover it is possible that women who are receiving epidural anaesthesia are more sensitive to oxytocin.

*c. The potential vasoconstrictive effect of the local anaesthetic on the vascular bed of the uterus*

It seems justified to suppose that local anaesthetics can produce a vasoconstrictive effect in the vascular bed of the uterus. This effect probably occurs only at plasma levels that are not normally reached in epidural anaesthesia.

*d. The potential vasoconstrictive effect of adrenaline (added to the local anaesthetic) on the vascular bed of the uterus*

In studying the effect of epidural anaesthesia on uteroplacental circulation, there are two mechanisms that are relevant to adrenaline-induced vasoconstriction.

Firstly the level of catecholamines achieved in the circulation as a result of the addition of adrenaline to the local anaesthetic agent and secondly the effect of pain, fear and tension in the woman on the spontaneous concentration of catecholamines in the circulation. It is probable that adrenaline concentrations (due to resorption from the epidural space) fail to reach that critical level that is needed to produce a reduction in the uteroplacental circulation. Moreover, it cannot be excluded that pain and stress during childbirth can produce catecholamine levels that reach such a height that the intervillous perfusion does fall.

These factors, pain and stress, are not present- or are present to a much lesser degree-during epidural anaesthesia; thus endogenous catecholamine production will be lower than in woman who have received no pain control. It is possible that sympathetic denervation of the uterus due to epidural anaesthesia partly protects the uteroplacental circulation against vasoconstriction. The switching off of part of sympathetic nervous system, as a result of which there is the above-mentioned favourable effect, also has repercussions on the circulatory system of the woman, in the sense that there is a predisposition towards hypotension and as a result of that, a reduction of the uteroplacental perfusion.

Furthermore, the sympathetic denervation of the uterus due to epidural anaesthesia offers no protective effect against a potential vasoconstrictive effect of the local anaesthetic. This effect is not mediated by the innervation of the uterus but is due to a direct pharmacological effect of the local anaesthetic on the vascular wall. The net effect of epidural anaesthesia on the uterus is dependent on the balance between the favourable and unfavourable effects of epidural anaesthesia on the uteroplacental perfusion.

The foetal heart rate pattern can also be influenced by a direct pharmacological effect of the local anaesthetic on the foetal heart and the foetal central nervous system. It

seems justifiable to suppose that at non-toxic doses local anaesthetics in adults bring about an increase in blood pressure attributable to both increased peripheral vascular resistance and the cardiac output. At toxic doses blood pressure falls and bradycardia develops. It seems very likely that the local anaesthetics have the same action on the foetal cardiovascular system.

The plasma concentration at which negative effects of local anaesthetics arise in the foetal cardiovascular system is not known. However, an effect on the foetal heart rate pattern attributable to the local anaesthetic agent does not always have to be due to a direct pharmacological effect on the foetal cardiovascular system but may also be caused by an effect of the local anaesthetic on uteroplacental blood flow or on the foetal central nervous system.

ad 3

In view of the literature data, the conclusion seems justified that epidural anaesthesia wholly or partly prevents a shift in the maternal acid-base balance in the direction of metabolic acidosis. In reference to epidural anaesthesia, the literature mentions the following three factors that could have an effect on the maternal acid-base balance.

#### *a. Hyperventilation*

If the childbirth proceeds painlessly because of epidural anaesthesia, the hyperventilation induced by pain will decrease and the effect of hyperventilation on the acid-base balance will therefore be lessened.

#### *b. Muscular activity*

During epidural anaesthesia the "motor unrest" of the woman will fall. Furthermore, in epidural anaesthesia the bearing down reflex is wholly or partly absent so that the woman usually bears down less well during the second stage of labour. Both of the above mentioned factors lead to the consequence that during epidural anaesthesia less muscular work is done and because of this a shift of the acid-base balance in the direction of metabolic acidosis stays wholly or partly away.

#### *c. Catecholamine concentration*

Both animal studies and research in humans shows that administration of adrenaline causes the blood lactate concentration to rise. In view of literature data, it seems that it can be accepted that the stress and the pain which is present in a number of the women, causes an increase in the catecholamine concentration.

This increase probably does not occur - or occurs to a much lesser extent - in epidural anaesthesia. The interpretation of the literature data concerning the effect of epidural anaesthesia on the foetal acid-base balance is difficult because in most studies the women who served as controls were given other forms of pain control during labour. However, it seems probable that in epidural anaesthesia the foetus is protected against metabolic acidosis because the mother is less prone to metabolic acidosis. If uteroplacental perfusion falls during epidural anaesthesia (for example due to hypotension or a high concentration of the local anaesthetic in the blood producing vasoconstriction in the

vascular bed of the uterus) foetal hypoxia may of course develop. A high concentration of the local anaesthetic (due, for example, to injection into one of the veins in the epidural space) may also produce a fall in the cardiac output of the foetal heart and as a result of this, oxygenation of the foetus may be endangered.

ad 4

At present, the most used local anaesthetic in obstetrics is bupivacaine. The molecular weight of this long-acting local anaesthetic is 324 and the dissociation constant (pKa) is 8.05. Most authors are of the opinion that when bupivacaine is used maternal and foetal concentrations are low.

It is not clear from the literature whether or not the addition of adrenaline to the local anaesthetic affects the concentrations that the local anaesthetic achieves in the blood. The results of the various authors concerning this matter are contradictory. It does seem probable that addition of adrenaline leads to an increase in the intensity and quality of the epidural anaesthesia.

Local anaesthetics are resorbed from the epidural space and may reach and influence other organs via the circulation. In keeping with their function, local anaesthetics have an effect on membranes responsible for electrochemical conduction of impulses. Thus it is the heart and central nervous system whose function can be disturbed by local anaesthetics. The plasma concentration for bupivacaine above which toxic reactions occur has never been definitively determined. Probably it is between 1.6 and 4  $\mu\text{g/ml}$ .

Chapter 6 considers the most important side-effects and complications that epidural anaesthesia may have on the mother. One of the most frequent side-effects is maternal fall in blood pressure. Epidural anaesthesia can exercise an effect on the cardiovascular system maternal mainly in the following three ways:

*a. Blockade of a part of the sympathetic nervous system*

This causes a reduction of the peripheral vascular resistance and a reduction in the venous return to the heart. This may be the trigger for a reduction in blood pressure.

*b. The effect of the local anaesthetic on the cardiovascular system*

At non-toxic doses, local anaesthetics cause a slight increase in heart rate, cardiac output and peripheral vascular resistance. The result of this is that the blood pressure remains unchanged or rises slightly. At toxic doses, the contractile force of the heart is reduced and the blood pressure falls. The effect of local anaesthetics on the vascular wall is biphasic. At low, non-toxic concentrations vasoconstriction arises and there is an increase in peripheral vascular resistance. At toxic concentrations peripheral vasodilatation occurs and there is a reduction in peripheral vascular resistance.

*c. The effect of the added adrenaline on the cardiovascular system.*

The chance of hypotension and the seriousness of it increases if adrenaline has been added to the local anaesthetic. This effect may be attributable to the betamimetic effect that a low concentration of adrenaline causes in the general circulation.

However, it is also possible that because of the added adrenaline, the quality and the intensity of the epidural anaesthesia increases with a concomitant increase in intensity of the sympathetic blockade. As a result of this the degree of peripheral vasodilatation will also increase.

The percentage of dural perforations is greatly dependent on the experience of the "epiduralist". If the frequency of dural perforations exceeds the one percent mark, then the technique for the epidural puncture and the material used should be re-examined. Headache is the most common symptom after dural perforation. If the dural perforation is not recognised and the dose of the local anaesthetic (intended for the epidural space) is administered subarachnoidally, this may trigger one of the most serious complications, the so-called total spinal block.

The extensive vertebral venous plexus is located in the epidural space. Thus damaging of one of the veins of this plexus is no rarity. An aspiration test via the catheter should always be done in order to prevent intravascular administration of the local anaesthetic. Intravascular administration of the local anaesthetic can lead to toxic phenomena of the central nervous system and cardiovascular system.

Neurological complications attributable to epidural anaesthesia are exceedingly rare. The anterior spinal artery syndrome resulting from epidural anaesthesia has, as far as is known, not yet been reported in an obstetric patient.

Chapter 7 describes the patients and methods of the present study. Because the distribution of the women into the control group and epidural group was not random, there was the possibility that the groups were not properly comparable.

The control group and the epidural group were compared against one another. It appeared that in the control group the membranes were artificially ruptured in 18 women whereas in the epidural group this was the case for 10 women. This difference is just significant. Furthermore, it emerged that there was a significant difference between the two groups with regard to the time interval between the rupture of the membranes and the start of the investigation. In the control group this time interval amounted to 96 minutes and in the epidural group it was 250 minutes. From this it may probably be concluded that women whose membranes ruptured early in the first stage of labour, whether this was artificially or not, expressed a preference for inclusion in the epidural group. Apart from this no significant differences were found between the two groups. Pain was controlled in the women in the epidural group by a lumbar epidural anaesthesia. At first injection of the local anaesthetic, 10 ml of Marcaine® 0.25 percent, to which adrenaline had been added at a concentration of 5 µg/ml, was administered. Thereafter a top-up dose of 8 ml was given every two hours.

In this investigation, the effect of epidural anaesthesia was studied on:

1. Foetal heart rate parameters
  - a. foetal basal heart rate (RR interval length)
  - b. long term variability (LTI index)
  - c. short term variability (ID index)

2. Uterine activity
  - a. the amplitude
  - b. the contraction frequency
  - c. the active pressure area
3. The maternal and foetal acid-base balance
4. The maternal blood pressure
5. The maternal heart rate (RR interval length)

The effect of epidural anaesthesia on the above-mentioned parameters was investigated in two ways. Within the epidural group a period prior to administration of epidural anaesthesia was compared with a period following administration of epidural anaesthesia. During particular periods of labour the epidural group was compared with the control group.

Moreover, the concentration of bupivacaine in venous plasma was checked at particular time intervals for fifteen women from the epidural group. In addition, umbilical cord blood was sampled immediately after birth to determine the bupivacaine concentration.

Chapter 8 studies the effect of epidural anaesthesia on the foetal heart rate parameters. It emerged that at the start of the investigation (but before epidural anaesthesia had been administered) there were no significant differences between the two groups with regard to the foetal heart rate parameters.

On comparing the base-line period (15 minutes prior to administration of the epidural anaesthesia) with the 120 minute long period following epidural anaesthesia, it emerged that there were no significant changes in the fetal heart rate parameters.

However, in those patients where there was a reduction in systolic blood pressure to below 100 mmHg ( $n=5$ ) there was a significant increase in the ID index. This is possibly the result of a reduction in uteroplacental blood flow. In the recent past there has been much emphasis on the correlation that should exist between a reduction in foetal heart rate variability and foetal hypoxia. Recent work, however, has revealed that an increase in the heart rate variability may be one of the first signs of foetal hypoxaemia.

During the last 90 minutes of the first stage the foetal heart rate in the epidural group was significantly higher than in the control group. In view of the literature data, this could be the result of a direct pharmacological effect of the local anaesthetic on the foetal heart and foetal central nervous system. However, in this study, no significant correlation was found between the maternal bupivacaine concentration and the extent to which the foetal RR interval length changed. Another possible explanation for the higher heart rate in the epidural group may be sought in the betamimetic effect of the adrenaline added to the local anaesthetic.

Chapter 5 already reviewed the routes by which epidural anaesthesia can influence

uteroplacental blood flow. The higher foetal heart rate in the epidural group could also be caused by a reduction in the uteroplacental perfusion. Although it is not possible to make any statement about this on the basis of the present study, it would seem that in view of the following considerations it cannot be accepted that a change in the uteroplacental perfusion is responsible for the difference in foetal heart rate in the two groups.

- a.* No significant correlation was found between the maternal blood pressure parameters and the foetal RR interval length. It seems therefore that it is improbable that a reduction in the maternal blood pressure has a causal relationship with the difference in foetal heart rates between the two groups.
- b.* Strong uterine activity may also cause a reduction in the uteroplacental perfusion. The resting intrauterine pressure was not examined in this study so nothing can be said about this. In the control group however, there was a significant increase in amplitude and active pressure area (Chapter 9). In the epidural group this increase remained absent. It seems unlikely therefore that the uteroplacental blood flow is negatively effected by the uterine activity.
- c.* As is shown in the literature data, local anaesthetics at high doses can produce a vasoconstrictive effect in the vascular bed of the uterus. This effect probably occurs at concentrations that are not usually reached in epidural anaesthesia. In this study, the bupivacaine concentrations that were measured were low in comparison with the literature data (Chapter 11) but a slight reduction in the uteroplacental circulation can of course not be ruled out with certainty.
- d.* The adrenaline that is added to the local anaesthetic and then resorbed from the epidural space could unfavourable effect the uteroplacental circulation.  
In human studies however, this appears not to be the case.

During the last ninety minutes of the first stage of labour the LTI index in the epidural group was lower than in the control group. Most authors are of the opinion that a reduction in the foetal heart rate variability is caused by a direct pharmacological effect of the local anaesthetic on the foetal myocardium.

However, it is also possible that the local anaesthetic has a negative effect on the uteroplacental perfusion, as a result of which the foetal condition deteriorates and the heart rate variability may change. In this study, a very significant positive correlation was found between the course of the bupivacaine concentration in the maternal plasma and the LTI index.

Immediately after administration of the epidural anaesthesia a short- lasting , non significant increase in the LTI index occured. The maximun increase was reached at the point where the bupivacaine concentracion was at its highest.

Thereafter both the LTI index and the bupivacaine concentration fell. The ID index also exhibited a short-lasting, non-significant increase following administration of the epidu-



ral anaesthesia. According to the literature data, a temporary increase in heart rate variability may be the initial expression of foetal hypoxaemia.

Thus it cannot be excluded that epidural anaesthesia may to a slight extent negatively influence the foetal condition. The fact that the foetal pH at full dilatation was significantly higher in the control group than in the epidural group is in keeping with this. The foetomaternal difference in pH was also significantly smaller in the control group than in the epidural group (Chapter 10). The heart rate variability can of course also be effected by a direct pharmacological effect of the local anaesthetic on the central nervous system of the foetus. However, it is not possible to support this hypothesis further with the results that were obtained in the present study.

In this study, no significant correlation was found between the maternal blood pressure parameters and the LTI index.

Chapter 9 studies the effect of epidural anaesthesia on the contraction parameters.

Just as with the foetal heart rate parameters, there were no pre-existent differences between the two groups.

On comparison of the 30 minute base-line period prior to administration of the epidural anaesthesia with the 120 minute long observation period following administration of epidural anaesthesia it emerged that there were no significant differences. However in the first 30 minutes following epidural anaesthesia a significant reduction of the amplitude and a significant increase in the contraction frequency occurred.

In this study, no significant correlations could be found between the maternal blood pressure parameters and the contraction parameters. Even in those five women who experienced a reduction in blood pressure to less than 100mmHg, no significant changes in the contraction parameters occurred. No significant changes occurred in the contraction parameters of those women with a high hypalgesia level ( $>T_7$ ) nor in women who received one or more top-up doses.

In view of the literature data and the results of the present study, it seems likely that the addition of adrenaline to the local anaesthetic is responsible for the differences in uterine activity between the two groups. Although the uterine activity (amplitude, active pressure area) in the epidural group was retarded in comparison with the control group, the time interval between starting investigation and full dilatation was not significantly different in the two groups. The average dilatation at the start of investigation was practically the same in the two groups.

Chapter 10 studies the effect of epidural anaesthesia on the maternal and foetal acid-base balance. In the epidural group no significant changes occurred in the maternal acid-base balance during the first stage of labour. In contrast, in the control group the base excess and the  $pCO_2$  fell significantly. The reduction in  $pCO_2$  is the consequence of hyperventilation that occurs during painful contractions of the uterus. Thus, this  $pCO_2$  fall would not occur in the epidural group. The pH of the women in the control group did not change significantly during the first stage of labour. This is because of the development of progressive metabolic acidosis in the control group which manifests itself in a significant reduction of base excess.

The metabolic acidosis may be partly compensatory but most authors are of the opinion that an increase in lactate occurring during childbirth is the cause of metabolic acidosis. It is possible that the muscular activity of the woman (because of pain) or the elevated catecholamine production (because of pain and stress) have a causal relationship with the reduction of the base excess. These factors are either not present in epidural anaesthesia or are present to a lesser degree and because of this, the metabolic acidosis does not develop. In the control group there was a significant shift in the acid-base balance towards metabolic acidosis during the second stage of labour. In contrast to this, in the epidural group no significant changes occurred. Because of muscular activity during bearing down, there is an increase in lactate concentration and because of this, metabolic acidosis. In the women in the epidural group the bearing down reflex is wholly or partly inhibited and because of this they are less able to assist in bearing down. This probably explains the fact that there is no metabolic acidosis in the epidural group.

Although at full dilatation the pH of the mothers in both groups was the same, there was a significant difference between the two groups from the point of view of the foetal pH. The average pH in the epidural group ( $7.35 \pm 0.05$ ) was significantly lower than in the control group ( $7.39 \pm 0.04$ ). During the second stage of labour in the control group significant changes in the foetal acid-base balance occurred in the direction of metabolic acidosis. This was probably a reflection of the changes in the acid-base balance of the mother. In the epidural group no significant changes occurred in the foetal acid-base balance during the second stage. At birth there were no longer any significant differences in foetal acid-base balance between the two groups.

Chapter 11 studies the course of bupivacaine concentrations in the maternal venous plasma ( $n=15$ ). The maximum bupivacaine concentration was reached between 10 and 30 minutes after administration of the epidural anaesthesia. The maximum bupivacaine concentration was on average  $216 \pm 65 \mu\text{g/l}$ . Six of the 15 women received one or more top-up doses. The highest concentration of bupivacaine measured after a top-up dose was  $395 \mu\text{g/l}$ .

The toxic plasma concentration for bupivacaine has never been definitively determined. In view of the literature data, the toxic threshold concentration is probably between 1600 and 4000  $\mu\text{g/l}$ .

The threshold concentration above which there occurs a reduction in the uteroplacental blood flow is not known for humans. In animal experiments (sheep) a reduction of 25 percent of the uteroplacental blood flow occurs at an arterial blood concentration of 1000  $\mu\text{g/l}$  (Greiss et al., 1976). Of course, this observation does not have the same validity in the human situation. In paracervical anaesthesia it is possible for a high concentration of the local anaesthetic to be achieved in the uterine artery and this could then trigger a reduction in the uteroplacental blood flow. Bradycardia and hypoxia of the foetus could arise as a result of this. It emerges from the literature that epidural anaesthesia probably does not affect uteroplacental blood flow in a negative way provided that maternal hypotension is avoided. However, if the epidural catheter comes to lie in one of the veins of the extensive internal vertebral plexus then it is possible for

such high concentrations of the local anaesthetic to arise that the uteroplacental blood flow would be threatened.

The literature data shows that the maximum foetal bupivacaine concentration is reached between 10 and 30 minutes after administration of the epidural anaesthesia (Belfrage et al., 1975 a). In this study the average quotient of the bupivacaine concentration in the umbilical cord plasma and the maternal plasma was  $0,30 \pm 0,06$ . This is in agreement with the literature data.

Chapter 12 deals with the effect of epidural anaesthesia on the maternal blood pressure and heart rate. It appears that after administration of epidural anaesthesia the maternal systolic blood pressure, the maternal diastolic blood pressure and the maternal mean arterial pressure fall. This significant fall in blood pressure occurred despite an intravenous infusion of 400 ml isotonic saline solution and having the woman lie on their sides. In five of the woman the systolic blood pressure fell to below 100 mmHg. In one woman the systolic blood pressure fell to below 80 mmHg.

The maternal heart rate increases significantly following administration of epidural anaesthesia.

Epidural anaesthesia may effect the maternal cardiovascular system via the following routes:

1. Sympathetic blockade as a result of which peripheral vasodilatation occurs and sometimes a reduction in blood pressure.
2. Blockade of the sympathetic innervation of the heart ( $T_1$ - $T_3$ ), as a result of which the heart rate and the contraction force diminish. These five uppermost thoracic spinal segments are only rarely blocked in obstetric epidural anaesthesia.
3. Resorption of adrenaline (added to the local anaesthetic) from the epidural space. The betamimetic action of adrenaline may lead to an increase of the cardiac output and a reduction in peripheral vascular resistance.
4. Resorption of the local anaesthetic from the epidural space. At non-toxic concentrations of the local anaesthetic this results in a slight increase in the cardiac output, heart rate and peripheral vascular resistance.
5. Blockade of the innervation of the adrenal gland ( $T_3$ - $L_2$ ). This probably results in a reduction of catecholamine output.
6. The removal of childbirth pain may trigger a reduction in heart rate.

The fall in blood pressure is probably mainly responsible for the increase in the heart rate. The pharmacological effect of the local anaesthetic and the added adrenaline resorbed from the epidural space may also contribute to the increase in the maternal heart rate.